

(7)

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2002-523392

(P2002-523392A)

(43) 公表日 平成14年7月30日 (2002.7.30)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 C 69/76		C 0 7 C 69/76	Z 4 H 0 0 6
51/373		51/373	4 H 0 3 9
62/24		62/24	
63/74		63/74	
67/313		67/313	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 23 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2000-566237(P2000-566237)
 (86) (22) 出願日 平成11年8月9日(1999.8.9)
 (85) 翻訳文提出日 平成13年2月9日(2001.2.9)
 (86) 国際出願番号 P C T / E P 9 9 / 0 5 7 3 5
 (87) 国際公開番号 W O 0 0 / 1 0 9 6 3
 (87) 国際公開日 平成12年3月2日(2000.3.2)
 (31) 優先権主張番号 1 9 8 3 7 0 6 9 . 5
 (32) 優先日 平成10年8月17日(1998.8.17)
 (33) 優先権主張国 ドイツ (D E)

(71) 出願人 バイエル アクチエンゲゼルシャフト
 ドイツ連邦共和国レーフェルクレーゼン (番
 地なし)
 (72) 発明者 ランゲ, パルター
 ドイツ・デー-50733ケルン・アウアーシ
 ユトラークセ5
 (72) 発明者 コモシンスキ, ヨアヒム
 ドイツ・デー-51061ケルン・ゲルステン
 カンプ16
 (72) 発明者 シュテファン, グイド
 ドイツ・デー-51519オーデンタール・イ
 ムヘルツオゲンフェルト52
 (74) 代理人 弁理士 小田島 平吉

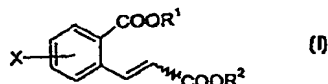
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 置換された桂皮酸及び桂皮酸エステル

(57) 【要約】

本発明は、式 (I)

【化1】

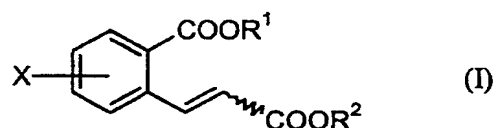


〔式中、XはF、ClまたはJを表し、そしてR¹ 及び R² は同一でも異なってもよく且つ水素、随時置換された C₁ - C₁₀ アルキル基または随時置換されたベンジル基を表す〕の置換された桂皮酸及び桂皮酸エステルに関する。該置換された桂皮酸及び桂皮酸エステルを用いて、置換されたインダノンカルボン酸エステルが、安全性に関する限り技術的に簡単な且つ危険のない方法で製造される。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式 (I)

【化1】



[式中、XはF、ClまたはJを表し、そしてR¹ 及びR² は同一でも異なってもよく且つ水素、随時置換されたC₁ - C₁₀アルキル基または随時置換されたベンジル基を表す]

の置換された桂皮酸及び桂皮酸エステル。

【請求項2】 Xが塩素を表し、そしてR¹ 及びR² が独立に同一でも異なってもよく且つ水素、メチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、i-ペンチル、n-ヘキシル、i-ヘキシル、n-ヘプチル、i-ヘプチル、n-オクチル、i-オクチル、n-ノニル、i-ノニル、n-デシルまたはi-デシル、好ましくは水素またはメチルを表すことを特徴とする、請求項1に記載の置換された桂皮酸及び桂皮酸エステル。

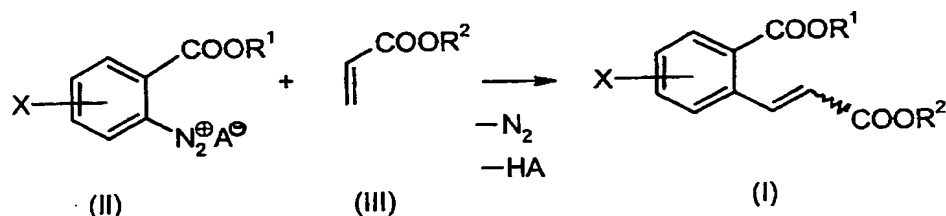
【請求項3】 基R¹ またはR² としてのC₁ - C₁₀アルキル基がハロゲン、ヒドロキシルまたはC₆ - C₁₂-アリール基で置換され、そしてそれとは独立に基R¹ またはR² としてのベンジル基がハロゲン、ヒドロキシル、C₁ - C₁₀アルキル基またはC₆ - C₁₂-アリール基で置換されていることを特徴とする、請求項1に記載の置換された桂皮酸及び桂皮酸エステル。

【請求項4】 4-クロロ-2-(3-メトキシ-3-オキソ-1-プロペニル)安息香酸メチル、4-クロロ-2-(3-メトキシ-3-オキソ-1-プロペニル)安息香酸、4-フルオロ-2-(3-メトキシ-3-オキソ-1-プロペニル)安息香酸、4-クロロ-2-(3-ヒドロキシ-3-オキソ-1-プロペニル)安息香酸メチル、または4-クロロ-2-(3-ヒドロキシ-3-オキソ-1-プロペニル)安息香酸であることを特徴とする、請求項1に記載の置

換された桂皮酸及び桂皮酸エステル。

【請求項5】 式(II)のジアゾニウム塩をパラジウム含有触媒の存在下に式(III)のアクリル酸誘導体と反応させて、式(I)の置換された桂皮酸及び桂皮酸エステルを製造する

【化2】



[式中、X、 R^1 及び R^2 は式(I)に定義した通りであり、そして A^- はハライド、好ましくは塩素または臭素、サルフェート、水素サルフェート、ナイトレート、ホスフェート、アセテートまたはテトラフルオロボレートを表す]

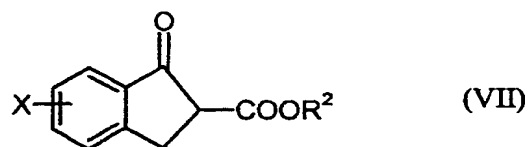
方法であって、反応を塩基の不存在下に行うことを特徴とする、該置換された桂皮酸及び桂皮酸エステルの製造法。

【請求項6】 使用するパラジウム含有触媒がパラジウム(II)塩、好ましくは PdCl_2 、 PdBr_2 、 $\text{Pd}(\text{NO}_3)_2$ 、 H_2PdCl_4 、 $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ 、 $[\text{PdCl}_4]\text{Na}_2$ 、 $[\text{PdCl}_4]\text{Li}_2$ 、 $[\text{PdCl}_4]\text{K}_2$ 、またはパラジウム(II)アセチルアセトネートであることを特徴とする、請求項5に記載の方法。

【請求項7】 式(II)のジアゾニウム塩に基づいて0.001-10モル%のパラジウム含有触媒を使用し、そして独立に反応を -20°C - 100°C 、好ましくは 20°C - 80°C 、特には 40°C - 65°C の温度で行うことを特徴とする、請求項5または6に記載の方法。

【請求項8】 請求項1-4の1つまたはそれ以上に記載の置換された桂皮酸及び桂皮酸エステルの、式(VII)

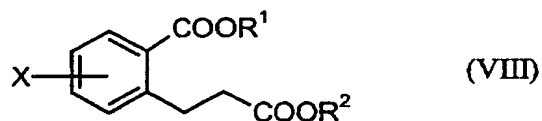
【化3】



〔式中、X及びR² は式（I）に於て言及した意味を有する〕
 の置換されたインダノンカルボン酸エステルの製造のための使用。

【請求項 9】 式（I）の置換された桂皮酸及び桂皮酸エステルを、第 1 段階において水素化触媒の存在下に水素で水素化して、式（VIII）

【化 4】



の置換されたアリールプロピオン酸を生成させ、ついで第 2 段階においてこれを塩基の存在下に環化させて、式（VII）の置換されたインダノンカルボン酸エステルを製造する、但し式（VII）及び（VIII）の X、R¹ 及び R² は式（I）に言及した意味を有することを特徴とする、請求項 8 に記載の使用。

【請求項 10】 水素化を 1 - 100 バールの圧力で行い、そして式（VIII）の置換されたアリールプロピオン酸の環化を塩基としてのアルカリ金属ヒドリドまたはアルカリ金属アルコキシドの存在下に行うことを特徴とする、請求項 9 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【 0 0 0 1 】

(技術分野)

本発明は、置換された桂皮酸及び桂皮酸エステル、その製造法、及びその、殺虫剤前駆体の合成に対するそれらの使用に関する。

【 0 0 0 2 】

(背景の技術)

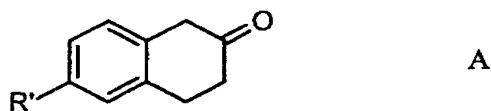
殺虫剤の合成は非常に重要である。この合成の重要な中間体は、置換されたインダノンカルボン酸エステル及びその塩である。

【 0 0 0 3 】

例えばWO第95/29171号は、作物の保護において節足動物の駆除に使用されるオキサジアジンの製造法を記述している。この多段製造法では、中でも置換されたインダノンカルボン酸エステル中間体を使用されている。この置換されたインダノンカルボン酸エステルの合成は、パラ置換フェニルアセチルハライドの、ルイス酸及び不活性な溶媒の存在下におけるエチレンとのフリーデルクラフツ反応による式A

【 0 0 0 4 】

【化5】



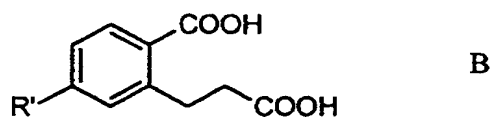
【 0 0 0 5 】

[式中、R' はF、C₁またはC₁ - C₃ フルオロアルコキシを表す]

の2-テトラロン合成、化合物Aのペルオキシカルボン酸との反応による式B

【 0 0 0 6 】

【化6】

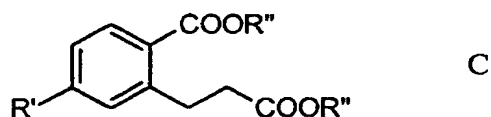


【0007】

の置換されたアリールプロピオン酸の合成、式Bの置換されたアリールプロピオン酸の、酸触媒存在下における $C_1 - C_3$ アルコールとのエステル化による式C

【0008】

【化7】



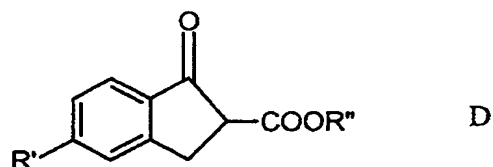
【0009】

[式中、 R'' は $C_1 - C_3$ アルキルを表す]

の置換されたアリールプロピオン酸エステルの合成、そして化合物Cの塩基との反応による閉環と式D

【0010】

【化8】



【0011】

の置換されたインダノンカルボン酸エステルの製造を含んでなる。

【0012】

この置換されたインダノンカルボン酸エステルの合成は、フェニルアセチルハライドのエチレンとのフリーデルクラフツ反応において、ルイス酸、例えば三塩化アルミニウムを0.9 - 1.5モル当量添加する必要があるという欠点を持

つ。結果として、この反応混合物の後処理中に多量の塩、並びに対応する量の汚染排水が生じる。更にこの合成は、2-テトラロンの開裂にペルオキシカルボン酸、例えば過酢酸の使用を必要とする。この目的のためには、ペルオキシカルボン酸を2.5-3.5モル当量の量で使用しなければならない。この反応を工業的規模で行う場合、これは安全に対して危険性をもたらす。それゆえに反応温度を正確に制御して、反応系に過度な過剰量のペルオキシカルボン酸の蓄積を回避するためにペルオキシカルボン酸の添加を正確に制御しなければならない。

【0013】

J. ファーム・サイ (Pharm. Sci.)、67 (1)、1978、81からは、クロロ置換インダノンカルボン酸エステル、即ち3-クロロベンズアルデヒドから5-クロロ-2-メトキシカルボニル-1-インダノンを経由して製造することも知られている。ここに3-クロロベンズアルデヒドは、最初ピリジン中でのマロン酸との反応で、3-クロロ桂皮酸に転化せしめられる。ついでこれを、エチレン性二重結合の水素化及び5-クロロ-1-インダノンへの環化に供し、更に水素化ナトリウム及び溶媒としてのベンゼンの存在下に炭酸ジメチルと反応させて、5-クロロ-2-メトキシカルボニル-1-インダノンを経由して製造する。この合成法は、種々の副生物の生成する可能性が増える多段階機構である欠点を有し、これが48%という低収率に現れている。更に全反応は、水素化ナトリウム及びベンゼンのような物質の繰り返し使用を必要とし、これが費用を高くし、健康への安全性または危険性に関して問題となる。

【0014】

ケミカル・アブストラクツ (Chemical Abstracts) 97、1982、109843fは、6-ブロモ-2-ナフトールの酸化開裂で得られ、ついでPCl₅及びNH₃との反応でそのアミドとし、ついで環拡大を伴ってNaOClの存在下に反応させて6-ブロモ-イソキノリン-1-オンに転化される、5-ブロモ-2-カルボキシー桂皮酸を開示している。

【0015】

ケミカル・アブストラクツ82、1975、31200n及び79、1973、91891mからは、6-ブロモ-2-ナフトールの酸化開裂による5-ブロ

モ-2-カルボキシー桂皮酸の生成を開示するが、これはアミド化の複数の段階、ホフマン転位、及び環化を経て対応する置換されたインドールに至る。

【0016】

WO第97/43287A1号は、フェニル環が、多数の意味を有する基R¹及び1つまたは2つの更なる基R²で置換されていてもよい置換された桂皮酸及び桂皮酸クロリドを普遍的に開示している。更に、置換された桂皮酸及び桂皮酸クロリドの、他の複雑な出発物質との反応による、心臓血管の表示(indication)に対するcGMP-PDE抑制剤(inhibitor)として使用される特別なカルボリン誘導体の製造も記述している。

【0017】

WO第96/04241A1号は、製造(preparation)45の形で、2-カルボキシビニル基の1つのm-位がメチルカルボキシレートで及び他のm-位がよう素で置換された桂皮酸を開示している。このWO第96/04241号は、これも製造45が使用されるが、特別な、製薬学的に活性なベンゾイルグアニジン誘導体の製造に焦点を当てている。

【0018】

ヨーロッパ特許(E P - A)第0508264号は、一般的な具合に置換された桂皮酸及び桂皮酸エステルも含む大きく定義してアリールオレフィンの製造法を開示している。製造できるアリールオレフィンは、非常に異なる分野で、例えば光学的明色化剤、光学的明色化剤の前駆体、製薬の中間体、またはUV吸収剤として使用される。

【0019】

(発明の説明)

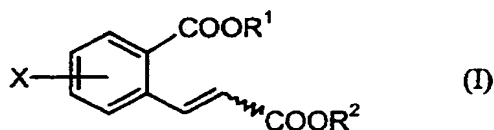
本発明の目的は、置換インダノンカルボン酸エステルを、安全性の危険を何も含まない技術的に簡単な方法で合成するために使用できる中間体を提供することである。

【0020】

この目的は、式(I)

【0021】

【化 9】



【0022】

[式中、XはF、ClまたはJを表し、そしてR¹ 及びR² は同一でも異なってもよく且つ水素、随時置換されたC₁ - C₁₀アルキル基または随時置換されたベンジルを表す]

の置換された桂皮酸及び桂皮酸エステルによって達成される。

【0023】

これらの置換された桂皮酸又は桂皮酸エステルは、最初にそれが予期を越えて単純な2段工程法で、置換されたインダノンカルボン酸エステルの安価な合成を可能にするという事実が特徴である。

【0024】

置換された桂皮酸又は桂皮酸エステルにおいて、XはF、ClまたはJ、好ましくは塩素である。

【0025】

R¹ 及びR² は同一でも異なってもよく且つ水素、随時置換されたC₁ - C₁₀アルキル基または随時置換されたベンジルを表す。好ましくはR¹ 及びR² は互いに独立に水素、メチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、i-ペンチル、n-ヘキシル、i-ヘキシル、n-ヘプチル、i-ヘプチル、n-オクチル、i-オクチル、n-ノニル、i-ノニル、n-デシルまたはi-デシルを表す。特にR¹ 及びR² は互いに独立に水素またはメチルを表す。

【0026】

C₁ - C₁₀アルキル基が基R¹ またはR² として置換されている場合、これらの置換基はハロゲン、ヒドロキシルまたはC₆ - C₁₂-アリール基であってよい。R¹ またはR² としてのベンジル基はハロゲン、ヒドロキシル、C₁ - C₁₀ア

ルキル基または $C_6 - C_{12}$ -アリール基で置換されていてよい。

【0027】

式(I)の桂皮酸又は桂皮酸エステルにおいて、置換基Xは、好ましくはアクリル酸またはアクリル酸エステル基に対して5-位に位置する。

【0028】

式(I)の好適な化合物は、4-クロロ-2-(3-メトキシ-3-オキソ-1-プロペニル)安息香酸メチル、4-クロロ-2-(3-メトキシ-3-オキソ-1-プロペニル)安息香酸、4-フルオロ-2-(3-メトキシ-3-オキソ-1-プロペニル)安息香酸、4-クロロ-2-(3-ヒドロキシ-3-オキソ-1-プロペニル)安息香酸メチル、または4-クロロ-2-(3-ヒドロキシ-3-オキソ-1-プロペニル)安息香酸である。

【0029】

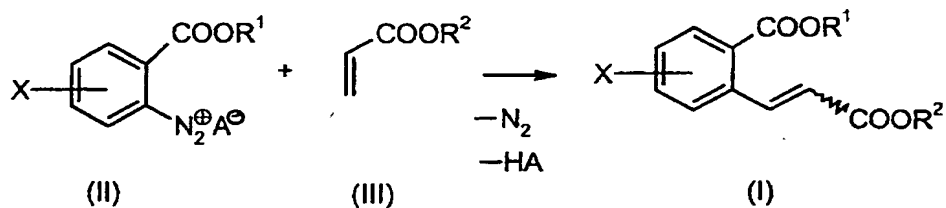
式(I)の置換された桂皮酸又は桂皮酸エステルは、ヘック反応の変形(方法A)で製造することができる。

【0030】

本発明は、式(II)のジアゾニウム塩をパラジウム含有触媒の存在下に式(II I)のアクリル酸誘導体と反応させて、式(I)の置換された桂皮酸及び桂皮酸エステルを製造する

【0031】

【化10】



【0032】

[式中、X、 R^1 及び R^2 は式(I)に定義した通りであり、そして A^- はハライド、好ましくは塩素または臭素、サルフェート、水素サルフェート、ナイトレート、ホスフェート、アセテートまたはテトラフルオロボレートを表

す]

際に、反応を塩基の不存在下に行う、該置換された桂皮酸及び桂皮酸エステルの製造法を提供する。これらの合成法(route)は特に有利であり、かくして好適である。

【0033】

X、 R^1 及び R^2 は好適には、式(I)のためにまた好適であるとして言及された意味を有する。A-は好適には、塩素、サルフェート、水素サルフェート、アセテートまたはテトラフルオロボレートを表す。

【0034】

この方法Aの反応の本質は、ヘック反応のマツダによる変形として一般に公知である。例えばヨーロッパ特許(E P-A)第0584043号によれば、式 $Ar-CH(R_a)-CH(R_b)R_c$ の化合物はごく一般的な方法で製造できる。この R_a 、 R_b 及び R_c は、互いに独立に水素または水素化に不活性な置換基を表し、そしてArは随時置換された C_6-C_{20} または C_3-C_{20} ヘテロアリール基を表す。この目的のために、第1段階で、1モル当量のジアゾニウムカチオン $Ar-N_2^+$ を少くとも1モル当量の化合物 $CH(R_a)=CH(R_b)R_c$ と反応させて、化合物 $Ar-CH(R_a)=CH(R_b)R_c$ を生成させる。この反応は触媒量の均一パラジウム触媒の存在下に行われる。更に塩基の添加は必要条件である。特にヘック反応を工業的規模で行う場合、この塩基の1-10モル当量の添加は価格の上昇と反応混合物の複雑な後処理をもたらす。第2段階では、化合物 $Ar-CH(R_a)=CH(R_b)R_c$ を水素化して、化合物 $Ar-CH(R_a)-CH(R_b)R_c$ を生成させる。この水素化工程は、反応が触媒量の均一パラジウム触媒の存在下に行われることが特徴である。この触媒は第2段階に先立つ還元により、第1段階の均一パラジウム触媒から得られる。

【0035】

ヨーロッパ特許(E P-A)第0584043号は、明示的に且つ特に、アリール基Arにスルホン酸基及び随時他の置換基を持つこれらの化合物 $Ar-H$ 、 $Ar-CH(R_a)=CH(R_b)R_c$ 及び $Ar-CH(R_a)-CH(R_b)R_c$ だけを記述している。しかしながらヨーロッパ特許(E P-A)第0584043号は、基 Ar =フェニル

がハロゲン基及びカルボン酸またはカルボン酸エステル基で置換された本発明による式 (I) の桂皮酸または桂皮酸エステルも、その方法Aによる特別な製造法も、その、置換されたインダノンカルボン酸エステルの製造に対する出発物質としての優秀な適応性も開示していない。方法Aは、ヨーロッパ特許 (EP-A) 第0584043号と比べて、塩基を使用しなくても非常に高収率を達成できるという事実が特徴であり、排水の発生と後処理に関して工程の経済的な魅力を高める。この方法は、鉍酸または硫酸の溶液中で行うことさえ可能である。

【0036】

ヨーロッパ特許 (EP-A) 第0508264号も、方法Aの本質、即ちパラジウム触媒の存在下におけるアリールジアゾニウム塩及びオレフィンからの、対応するアリールオレフィンの製造を開示している。しかしながら、ヨーロッパ特許 (EP-A) 第0508264号は、ヨーロッパ特許 (EP-A) 第0584043号の場合のように、アリール基にスルホン酸基を持つ化合物に力点が置かれている。本発明によって選択される桂皮酸または桂皮酸エステル、並びにその、置換されたインダノンカルボン酸エステルの製造に対する適応性ははっきりと開示していない。ヨーロッパ特許 (EP-A) 第0508264号によれば、この場合にもヘック反応で塩基が使用され、好ましくはパラジウムまたはパラジウム塩と錯体を形成しうる配位子、例えばトリアリールホスフィンまたはビス (ジアリールホスフィン) アルカンも添加される。これに対し、方法Aは、そのような補助配位子の触媒への添加が普通必要でないという事実が特徴である。

【0037】

変形Aによるヘック反応は、パラジウム (II) 塩、例えば PdCl_2 、 PdBr_2 、 $\text{Pd}(\text{NO}_3)_2$ 、 H_2PdCl_4 、 $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ 、 $[\text{PdCl}_4]\text{Na}_2$ 、 $[\text{PdCl}_4]\text{Li}_2$ 、 $[\text{PdCl}_4]\text{K}_2$ 、またはパラジウム (II) アセチルアセトネートを用いて行われる。 PdCl_2 、 $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ 、及びパラジウム (II) アセチルアセトネートは特に好適である。普通式 (II) のジアゾニウム塩に基づいて0.001-10モル%のパラジウム含有触媒が使用される。

【0038】

変形Aに対する反応温度は、ジアゾニウムイオンの分解温度未満であるべきである。一般に変形Aは -20°C — 100°C 、好ましくは 20°C — 80°C 、特に好ましくは 40°C — 65°C で行われる。この反応は適当な溶媒を添加して行うことができる。普通水、アルコール、好ましくはメタノール、エタノール、プロパノール、*i*-プロパノールまたはブタノール、ギ酸、テトラヒドロフランまたはアセトニトリルが添加される。

【0039】

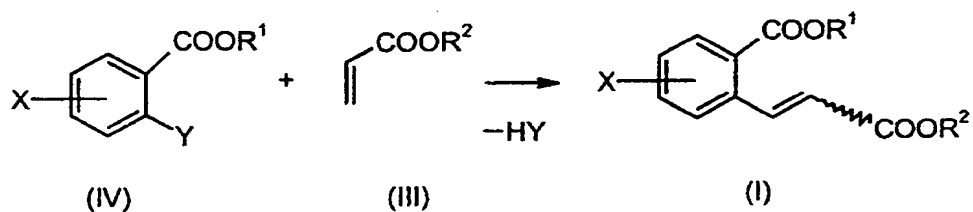
方法Aで使用する式(II)のジアゾニウム塩は、ハロゲン化アントラニル酸誘導体を、酸性水溶液中亜硝酸ナトリウムまたは酸性メタノール中亜硝酸メチルと反応させることによって得られる。亜硝酸ナトリウムを、好ましくは硫酸で酸性にした水溶液中で使用する場合、更に少量のイソプロパノールが更に存在してもよい。硫酸で酸性にしたメタノール中亜硝酸メチルを用いる場合、反応は一般に亜硝酸メチルの不必要な加水分解を回避するために無水で行われる。このジアゾ化には、例えばジメチルホルムアミド(DMF)、*N*-メチルピロリドン(NMP)またはジメチルスルホキシド(DMSO)の有機溶媒を使用しないことが有利である。また低反応温度は有利である。式(I)の桂皮酸または桂皮酸エステルは、普通水性反応混合物から沈殿し、または水の更なる添加によって沈殿させることができる。得られる固体は続く反応のために、有機溶媒の添加によって溶解させてよい。

【0040】

ヘック反応で、式(II)のジアゾニウム塩の代わりに、式(IV)のハロゲン化芳香族化合物を、式(III)のアクリル酸誘導体と反応させる、

【0041】

【化11】



【0042】

[式中、X、R¹ 及びR² は式 (I) に定義した通りであり、そしてYは臭素またはよう素を表す]

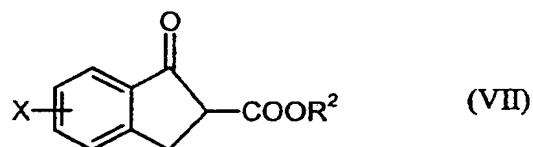
こともできる (方法B)。ヨーロッパ特許 (EP-A) 第0688757号も、そのようなハロゲン化芳香族化合物の、オレフィンとの反応を開示する。用いるパラジウム触媒は特別なパラダサイクル (palladacycles)、特にμ-架橋パラジウム錯体である。

【0043】

本発明は、更に式 (I) の置換された桂皮酸及び桂皮酸エステルの、式 (VII)

【0044】

【化12】



【0045】

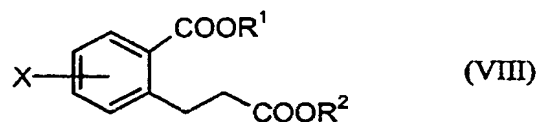
[式中、X及びR² は式 (I) に於て定義したとおりである]
の置換されたインダノンカルボン酸エステルの製造に対する使用を提供する。

【0046】

この使用の好適な具体例は、第1段階において式 (I) の置換された桂皮酸及び桂皮酸エステルを水素化触媒の存在下に水素で水素化して、式 (VIII)

【0047】

【化13】



【0048】

の置換されたアリールプロピオン酸を生成させ、ついで第2段階においてこれを塩基の存在下に環化させて、式(VII)の置換されたインダノンカルボン酸エステルを製造する、但し式(VII)及び(VIII)のX、R¹及びR²は式(I)に言及した意味を有する、ことが特徴である。

【0049】

方法AまたはBによって得られる本発明の式(I)の桂皮酸または桂皮酸エステルは、各反応混合物からあらかじめ分離してもしなくても、置換されたインダノンカルボン酸エステルの合成に対する第1段階に導入することができる。方法AまたはBによる製造後、式(I)の桂皮酸または桂皮酸エステルを単離しないで、全反応混合物を式(VII)のインダノンカルボン酸エステルの製造に使用するならば、ヘック反応のパラジウム触媒は式(VIII)のアリールプロピオン酸の製造に対する水素化触媒として働きうる。桂皮酸または桂皮酸エステルが方法AまたはBの反応混合物から固体として単離されるならば、水素化触媒をアリールプロピオン酸への水素化に対して添加できる。しかしながら、これは単離された固体が依然ヘック反応に使用される触媒を少量含んでいるならば、すべての場合に必ずしも必要ではない。水素化触媒を更に添加するならば、それは普通活性炭に担持されたパラジウムまたは白金触媒である。

【0050】

式(VIII)の飽和アリールプロピオン酸への水素化は、水素及び普通溶媒としての水、鉱酸及び／またはアルコールの存在下に行われる。

【0051】

存在する鉱酸は、桂皮酸または桂皮酸エステルがその水素化に先立つ前工程の反応混合物から単離されないならば、普通硫酸である。存在するアルコールは、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、i-プロパノールまたはキシロールであってよい。

【0052】

水素化は普通1-100バールの圧力下に行われる。

【0053】

式(VIII)の置換アリールプロピオン酸の式(VII)の対応する置換インダノ

ンカルボン酸エステルへの環化は、強塩基及び適当な溶媒の存在下に行われる。普通、使用される強塩基は、アルカリ金属ヒドリド、好ましくは水素化ナトリウムまたはアルカリ金属アルコキシド、好ましくはナトリウムアルコキシドである。適当な溶媒はトルエン、キシレン、ベンゼンまたはアルカリ金属アルコキシドに相当するアルコールであることが発見された。特にキシレンまたはメタノールが使用される。60-90℃の反応温度及び100-500 kPaの反応圧において、反応時間は0.5-10時間である。ここにインダノンカルボン酸エステルは、アルカリ金属塩として得られ、更に酸、例えば氷酢酸または希水性鉍酸の添加によって中和し、ついで濾過または抽出によって単離できる。式(VIII)の置換アリールプロピオン酸の環化の反応条件に関しては、本明細書に参考文献として引用されるWO第95/29171号の対応する開示が参照できる。

実施例1

4-クロロ-2-(3-メトキシ-3-オキソ-1-プロペニル)-安息香酸メチル

メタノール55ml及び水183ml中亜硝酸ナトリウム76gから、50%硫酸80mlを用いて亜硝酸メチルを発生させ、この亜硝酸メチルを10-15℃で、2-アミノ-4-クロロ安息香酸171.5g、メタノール800ml及び濃硫酸200mlの混合物中へ導入した。この混合物を1時間攪拌し、アミドスルホン酸8gを添加し、混合物上に窒素を流すことによって過剰な亜硝酸メチルを反応混合物から除去した。ついでアクリル酸メチル86g及びパラジウムアセチルアセトネート666mgを添加し、混合物を40℃に3時間加熱した。ついでメタノール1600mlを添加し、混合物を更に3時間沸点に加熱した。氷-水2500mlを添加した後、得られた沈殿を濾別し、水洗し、ついで乾燥した。この結果、融点87-89℃の4-クロロ-2-(3-メトキシ-3-オキソ-1-プロペニル)-安息香酸メチル207gを得た。

実施例2

4-フルオロ-2-(3-メトキシ-3-オキソ-1-プロペニル)-安息香酸

0℃において、2-アミノ-4-フルオロ安息香酸1g、水15ml及び濃硫酸6.24mlの混合物に、水1ml中亜硝酸ナトリウム0.52gの溶液を3

0分以内に添加した。この混合物を1時間攪拌した。アミドスルホン酸0.3gを添加した後、イソプロパノール9ml中アクリル酸メチル0.7gを滴々に添加し、そしてパラジウムアセチルアセトネート10mgを添加した。40℃で4時間後、水30mlを添加し、得られた沈殿を濾別した。乾燥して、融点151-153℃の4-フルオロ-2-(3-メトキシ-3-オキソ-1-プロペニル)-安息香酸1.1gを得た。

実施例3

4-クロロ-2-(3-メトキシ-3-オキソ-1-プロペニル)-安息香酸メチル

2℃において、2-アミノ-4-クロロ安息香酸185.5g、水785ml及び濃硫酸190.5mlの混合物に、水150ml中亜硝酸ナトリウム79.5gの溶液を添加した。この混合物を30分間攪拌し、アミドスルホン酸5.3gを添加した。得られた反応混合物をアクリル酸メチル108.2gに滴々に添加した。ついでこの反応混合物に、パラジウムアセチルアセトネート766mgを添加し、これを40℃まで加熱した。更に40℃で3.5時間後、得られた沈殿を濾別し、乾燥後に融点87-89℃の4-クロロ-2-(3-メトキシ-3-オキソ-1-プロペニル)-安息香酸メチル248.3gを得た。

実施例4

4-クロロ-2-(3-ヒドロキシ-3-オキソ-1-プロペニル)-安息香酸メチル

2℃において、2-アミノ-4-クロロ安息香酸14g、水59ml及び濃硫酸14.3mlの混合物に、水11.3ml中亜硝酸ナトリウム5.96gの溶液を添加した。この反応混合物を20分間攪拌し、アクリル酸6.9gに、一度に少しずつ添加した。この時最初の部分後に、パラジウムアセチルアセトネート57mgを添加した。40℃で4時間後、得られた沈殿を濾別し、洗浄及び乾燥後に4-クロロ-2-(3-ヒドロキシ-3-オキソ-1-プロペニル)-安息香酸メチル18.5gを得た。

実施例5

4-クロロ-2-(3-ヒドロキシ-3-オキソ-1-プロペニル)-安息香酸

2℃において、2-アミノ-4-クロロ安息香酸6.43g、水29.5ml及び濃硫酸14.3mlの混合物に、水5.65ml中亜硝酸ナトリウム2.98gの溶液を添加した。ついでアミドスルホン酸0.4gを添加し、反応混合物をアクリル酸2.7g及びパラジウムアセチルアセトネート28.5mgに滴々に添加した。40℃で4時間後、得られた沈殿を濾別し、融点200-202℃の4-クロロ-2-(3-ヒドロキシ-3-オキソ-1-プロペニル)-安息香酸7.48gを得た。

【0054】

同様に、パラジウムアセチルアセトネート28.5mgの代わりに酢酸パラジウム21mgを用いて、生成物6.7gを得た。

実施例6

4-クロロ-2-(3-メトキシ-3-オキソ-1-プロペニル)-安息香酸メチル

メタノール75ml中、実施例4からの単離された固体形の4-クロロ-2-(3-ヒドロキシ-3-オキソ-1-プロペニル)-安息香酸メチル5gを、水素化触媒の添加なしに20-30℃及び水素圧20バールで水素化した。セライト（登録商標）を通して濾過し、溶媒を減圧下に除去して、生成物3.3gを得た。これはガスクロマトグラフィーによると4-クロロ-2-(3-メトキシ-3-オキソ-1-プロペニル)-安息香酸メチル88%を含んだ。

【0055】

4-クロロ-2-(3-ヒドロキシ-3-オキソ-1-プロペニル)-安息香酸メチルの代わりに実施例1の4-クロロ-2-(3-メトキシ-3-オキソ-1-プロペニル)-安息香酸メチルを用いて、同一の生成物を得た。

実施例7

4-クロロ-2-(3-メトキシ-3-オキソ-1-プロペニル)-安息香酸

メタノール400ml中、実施例5からの単離された固体形の4-クロロ-2-(3-ヒドロキシ-3-オキソ-1-プロペニル)-安息香酸43gを、さらなる水素化触媒の添加なしに40℃及び水素圧20-40バールで水素化した。セライト（登録商標）を通して濾過し、溶媒を減圧下に除去して、生成物35.

3 gを得た。これはガスクロマトグラフィーによると4-クロロ-2-(3-メトキシ-3-オキソ-1-プロペニル)-安息香酸81%を含んだ。

【0056】

4-クロロ-2-(3-ヒドロキシ-3-オキソ-1-プロペニル)-安息香酸の代わりに4-クロロ-2-(3-メトキシ-3-オキソ-1-プロペニル)-安息香酸を用いて、同一の生成物を得た。

実施例8

4-クロロ-2-(3-メトキシ-3-オキソ-1-プロパニル)-安息香酸メチル

実施例1で製造した4-クロロ-2-(3-メトキシ-3-オキソ-1-プロペニル)-安息香酸メチル26.1 gをメタノール300 ml中に入れオートクレーブ中へ移し、ついで30℃及び水素圧30バールで5時間、理論量の水素が吸収されるまで水素化した。この物質はヘック反応に必要とされるパラジウム触媒を含み、かくして水素化触媒を別に添加するのが省略できた。圧力を1バールまで減じ、不溶の成分を濾別した。ついで溶媒を減圧下に、水素化生成物が沈殿するまで除去した。再結晶により、4-クロロ-2-(3-メトキシ-3-オキソ-1-プロパニル)-安息香酸メチル21 gを得た。

実施例9

4-クロロ-2-(3-メトキシ-3-オキソ-1-プロパニル)-安息香酸メチル

実施例3で製造した4-クロロ-2-(3-メトキシ-3-オキソ-1-プロペニル)-安息香酸メチル26.1 gをメタノール250 ml中に入れ、活性炭約1 gを添加し、ついで混合物を還流下に攪拌し、熱いままの混合物を濾過し、この工程によりヘック反応からの残存量のパラジウム触媒を除去した。

【0057】

ついで再び室温まで冷却した濾液を、5%白金/カーボン触媒1.5 gと混合し、30℃及び水素圧5バールで約4-5時間、理論量の水素が吸収されるまで水素化した。圧力を減じ、触媒を濾別し、溶媒を混合物から除去し、4-クロロ-2-(3-メトキシ-3-オキソ-1-プロパニル)-安息香酸エステル25

． 2 gを得た。

実施例 10

2-カルボキシメチル-5-クロロインダン-1-オン

4-クロロ-2-(3-メトキシ-3-オキソ-1-プロペニル)-安息香酸
メチル 108 gをメタノール 300 mlに溶解し、ナトリウムメトキシド 80 g
を添加した。混合物を 70℃に加熱し、メタノールのいくらかを、反応混合物が
依然攪拌できるように留去した。2時間後に、トルエン 400 mlをゆっくりと
添加し、残りのメタノールを除去した。ついで混合物を更に 0.5時間攪拌し、
ついで室温まで冷却した。この混合物に酢酸 10 gを滴々に添加し、これを水 5
00 mlで希釈し、1 N塩酸で pH 4-5に調節した。トルエン相を、生成物が
沈殿するまで濃縮した。濾過後、生成物をヘキサンから再結晶した。この結果、
2-カルボキシメチル-5-クロロインダン-1-オン 93.5 gを得た。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat. Application No. PCT/EP 99/05735										
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07C69/76 C07C63/68 C07C67/343 C07C51/353 C07C67/303 C07C51/36 C07C67/313 C07C51/373 C07C62/38 C07C69/757										
According to international Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC										
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07C										
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched										
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)										
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category *</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y</td> <td>EP 0 606 057 A (HOECHST AKTIENGESSELLSCHAFT) 13 July 1994 (1994-07-13) page 8 -page 10; claims</td> <td>1,2,5</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 5 300 675 A (VARADARAJ ELANGO) 5 April 1994 (1994-04-05) column 7 -column 8; claims</td> <td>1,2,5</td> </tr> </tbody> </table>		Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	Y	EP 0 606 057 A (HOECHST AKTIENGESSELLSCHAFT) 13 July 1994 (1994-07-13) page 8 -page 10; claims	1,2,5	Y	US 5 300 675 A (VARADARAJ ELANGO) 5 April 1994 (1994-04-05) column 7 -column 8; claims	1,2,5
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.								
Y	EP 0 606 057 A (HOECHST AKTIENGESSELLSCHAFT) 13 July 1994 (1994-07-13) page 8 -page 10; claims	1,2,5								
Y	US 5 300 675 A (VARADARAJ ELANGO) 5 April 1994 (1994-04-05) column 7 -column 8; claims	1,2,5								
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.										
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family										
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report									
10 November 1999	19/11/1999									
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2230 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016	Authorized officer Kinzinger, J									

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/05735

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 606057 A	13-07-1994	DE 59403144 D JP 6298670 A US 5360924 A	24-07-1997 25-10-1994 01-11-1994
US 5300675 A	05-04-1994	NONE	

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 7	識別記号	F I	テ-マ-ド (参考)	
C 0 7 C	69/738	C 0 7 C	69/738	Z
	69/757		69/757	Z
// C 0 7 B	61/00	C 0 7 B	61/00	3 0 0
(81) 指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, I T, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, K E, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), E A(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, G D, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, M K, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, Y U, ZA, ZW				
(71) 出願人 Bayerwerk, Leverkuse n, BRD				
(72) 発明者 キゼラ, エルンスト				
ドイツ・デー51427ベルギツシユグラ- トバツハ・ファイルヒヨウシユトラ-セ14				
Fターム(参考) 4H006 AA01 AA02 AB84 AC11 AC22 AC46 AC48 BA25 BA26 BA32 BA34 BA37 BA61 BC10 BC11 BC34 BE20 4H039 CA19 CA65 CA66 CB10 CD10 CD50				